FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE N° 256

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Victor HALNA

Né le 9 Janvier 1920, à St-Denoual (Côtes-du-Nord)

Présentée et soutenue publiquement le ... 21 AVR 1948 ..... 19.

LE TRAITEMENT DES MYALGIES par les Vitamines B^1 et B^2

Président : M. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

BOSTON PUBLIC LIBRARY

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **HALNA.**

Prénom : **Victor.**

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

HALNA (Victor). — Traitement des myalgies par les vitamines B^1 et B^2. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 40 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

HALNA (Victor). — Traitement des myalgies par les vitamines B^1 et B^2. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 40 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

HALNA (Victor). — Traitement des myalgies par les vitamines B^1 et B^2. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 40 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

HALNA (Victor). — Traitement des myalgies par les vitamines B^1 et B^2. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 40 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Victor HALNA

Né le 9 Janvier 1920, à St-Denoual (Côtes-du-Nord)

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19.

LE TRAITEMENT DES MYALGIES par les Vitamines B^1 et B^2

Président : M. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. VELTER.
Clinique ophtalmologique	PORTES.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (JUSTIN
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles)
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*),

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale.	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie.	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie.	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), **BRINDEAU** (*Obstétrique*), **HUGUENIN** (*Anatomie pathologique*), **LE LORIER** (*Obstétrique*), **VAUDESCAL** (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

En filiale reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BENARD

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A MES MAITRES

ET AU DOCTEUR FEREY

En souvenir de leur enseignement

INTRODUCTION

Depuis de très longues années, certains phénomènes pathologiques ont pu être évités par l'ingestion de diverses substances empruntées aux règnes animal et végétal.

C'est ainsi que l'on guérissait le scorbut par les fruits et les aliments frais, certains troubles oculaires par l'ingestion de foie, les troubles osseux du rachitisme par l'emploi de l'huile de foie de morue et le béri-béri par le son du riz dont la décortication avait privé la graine.

Les recherches modernes ont montré que certaines substances jouent un rôle fondamental dans l'alimentation et agissent à doses infimes du seul fait de leur présence.

Ces substances sont les vitamines, le terme ayant été créé par FUNK, en 1913, qui l'appliquait au facteur antinévritique dont il venait de démontrer l'existence dans le son de riz. L'absence de ces principes détermine des troubles et des lésions caractéristiques.

Au point de vue expérimental et clinique, on est parvenu à reconnaître les affections qui proviennent de la carence de ces facteurs essentiels et les travaux sont innombrables qui ont contribué à l'édification de cet important chapitre de la biologie relatif à cet indéterminé alimentaire où l'on distingue : les vitamines hydrosolubles (B — G — P) et les vitamines liposolubles (A — D — E) (SAVY).

Le traitement de la fatigue musculaire par les vitamines n'est pas nouveau : à plusieurs reprises on a proposé d'utiliser dans ce but la vitamine C ou acide ascorbique. Des travaux plus récents sont dus à GIROND et RATSIMANAUGA, de MARTIN DU PAN et LOUPTI.

L'action tonique pour les muscles de la vitamine PP et de la vitamine B1 est assez connue, mais il faut utiliser des doses qui excluent une idée de carence. Il semble qu'il s'agisse beaucoup plus d'une action pharmacodynamique. De même, l'utilisation de la vitamine B2, pour combattre la fatigue musculaire, a été couronnée de nombreux succès.

Nous nous proposons donc de réunir dans ce modeste travail les différentes opinions qui ont été émises dernièrement dans la littérature au sujet de l'action de la vitamine B1 et de la vitamine B2 dans la fatigue et la crampe musculaire et essayer d'en tirer quelques conclusions pratiques.

HISTORIQUE

C'est en 1883 que TAKAKI avait fait disparaître le béri-béri dans la marine japonaise en ajoutant à l'alimentation, presque exclusivement orizée, une certaine quantité de viande.

En 1889, EIJKMANN constata à Java, que les poules consommant exclusivement du riz décortiqué et poli, présentaient des troubles neuro-paralytiques analogues à ceux que l'on voyait chez les béri-bériques.

En 1911, FUNK réussit à extraire du son du riz un principe dont la nature était inconnue, doué d'un pouvoir curatif remarquable vis-à-vis de la polynévrite et il lui donna le nom de vitamine ou amine nécessaire à la vie.

En 1914 et 1915, les Américains OSBORNE et MELDEL, MAC COLLUM et DORIS découvrirent un facteur hydrosoluble dont la suppression amenait l'apparition de troubles digestifs et de symptômes nerveux, ce qui permettait de l'assimiler à la vitamine de FUNK.

Dans le facteur hydrosoluble B, il a été possible d'isoler un grand nombre de vitamines. Mais la vitamine B1 ou Aneurine est celle qui nous intéresse le plus.

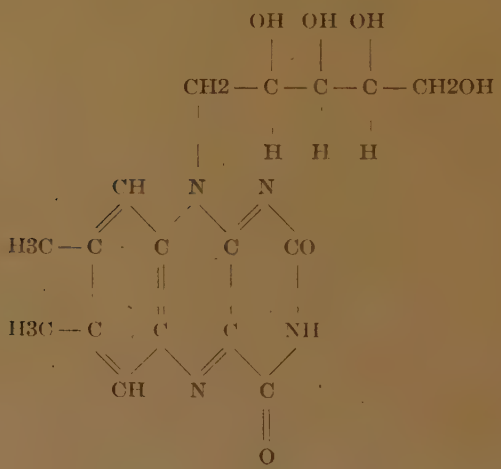
Encore appelée Thiamine, elle a été isolée d'abord par SEIDELLE, en 1913, puis reconstituée synthétiquement par ANDERSAD, WETSPHAL et par WILLIAMS.

En 1931, WINDANS, employant la levure de bière

comme terre activée, réussit à isoler une substance cristallisée, qu'il identifia à l'aneurine, dont il établit la formule en notant qu'elle renferme du soufre.

Berget et Todd en ont fait une nouvelle synthèse en 1938.

Kuhn et Karrer, en 1934 et 1935, ont réalisé les premiers la synthèse de la vitamine B2 et ont montré que cette lactoflavine est une riboflavine, la molécule de ce pigment contenant en effet un pentose, le ribose. Sa formule générale est : $C^{17}\ H^{20}\ N^4\ O^6$. Développée elle donne :



MODE D'ACTION DES VITAMINES

« Nous ignorons à peu près le mode d'action des vitamines. Nous commençons seulement à connaître leurs relations physiologiques et parfois chimiques avec d'autres substances minimales comme les hormones » (MOURIQUAND).

La parenté des vitamines et des hormones s'est imposée depuis longtemps, d'après les travaux de MOURIQUAND, GRAMER, HOTKINS, Madame RANDOIN et SIMONNET. Leur action à doses infimes et le fait qu'elles sont rigoureusement indispensables au fonctions vitales, permettent évidemment de rapprocher les deux substances et aussi le fait que leur suppression crée des syndromes pathologiques bien définis (SAVY).

Au point de vue chimique, les rapports hormones-vitamines n'apparaissent pas constants.

Au point de vue biologique, les troubles endocriniens gênent parfois l'utilisation des vitamines et inversement, les avitaminoses peuvent entraîner plus ou moins la sécrétion des hormones.

L'étude des vitamines a montré leur action spécifique : « Il faut avoir vu, par exemple, une xérophtalmie résister à toutes les thérapeutiques, sauf à l'aliment ou au médicament qui apporte la vitamine A, le scorbut, ne céder qu'aux jus de fruits frais qui fournissent la vitamine C, etc... pour comprendre ce qu'est la vraie spécificité en thérapeutique. A côté d'elle, celle des médicaments chimiques — antisyphilitiques, anti-

paludiques, antirhumatismaux — n'est qu'une pseudo-spécificité puisque plusieurs médicaments peuvent guérir la même infection, alors que seule une vitamine donnée peut guérir l'état de carence qui lui correspond » (MOURIQUAND).

Au début, on a opposé les hormones aux vitamines, les unes étant d'origine animale et les autres d'origine végétale. « D'autre part, on pensait que les vitamines ne pouvaient pas être synthétisées par les organismes animaux, et que leur présence était indispensable dans la ration. Cette distinction n'est plus exactement valable : on sait aujourd'hui que les hormones peuvent exister dans les végétaux et ainsi que certaines espèces animales sont capables de faire la synthèse des vitamines — synthèse des vitamines A et C par les rats et les pigeons. On sait d'autre part, que certaines vitamines, vitamines A et D, ne sont pas apportées à l'organisme par l'alimentation sous leur forme définitive, mais sous celle de provitamines transformées par certains organes en vitamines actives.

L'alimentation apporte d'autre part des prohormones apparemment inactives qui servent à la constitution d'hormones activées par l'organisme : tyrosine entrant dans la constitution de la thyroxine et de l'adrénaline » (MOURIQUAND).

Les besoins de l'organisme en vitamines sont assez difficiles à préciser car ils varient avec beaucoup de facteurs, surtout l'alimentation et les maladies.

LE GROUPE DE VITAMINES B

Un grand nombre de vitamines a été isolé dans le facteur hydrosoluble B :

— La vitamine B1 ou aneurine ou thiamine.

— La vitamine B2 ou riboflavine qui est un facteur de croissance chez l'animal. La synthèse a pu être faite grâce aux travaux de KUHN, SZENTGYORGYI, KARRER.

— La vitamine B6 ou adermine qui prévient une dermatite du rat assez proche de l'acrodynie humaine.

— La vitamine PP ou antipellagreuse ou amide nicotinique.

— Un facteur filtrable ou acide pantothénique nécessaire pour entraîner la croissance du rat.

— Les facteurs M, Bc, acide folique.

Les différents facteurs de ces groupes qui nous intéressent le plus sont les vitamines B1 et B2.

La vitamine B1 ou aneurine ou thiamine apparaît comme un corps composé de deux noyaux hétéro-cycliques : thiazol et pyrimidique, réunis par l'atome d'azote de l'anneau thiazolique, ce qui fait de l'aneurine un sel quaternaire de thiazolonium.

La vitamine apportée par l'alimentation est entérifiée au niveau de la muqueuse intestinale et ainsi transformée en carboxylase comme l'ont montré LOHMANN et SCHUSTER; ce dernier composé est le coferment indis-

pensable pour obtenir la décarboxylation de l'acide pyrurique, produit intermédiaire que subit la molécule glucidique.

Cette notion fondamentale rend compte des rapports intimes qui existent entre les métabolismes respectifs des hydrates de carbone et de l'aneurine.

Les besoins de l'hormone en vitamine B1, sont assez difficiles à préciser car ils dépendent dans une très large mesure de l'apport hydrocarboné de la ration (Madame Randoin, Simonnet, Lecoq) : on cite le chiffre quotidien moyen de 1 milligramme 5.

Les sources de vitamine B1 sont surtout constituées par la levure de bière, les embryons de graines, les abats, les cervelles, le foie. Les fruits en renferment fort peu, sauf les oranges et les citrons.

La propriété principale de la vitamine B1 est donc son rôle dans le métabolisme des glucides : les besoins de l'organisme en vitamines B1 sont d'autant plus grands que le régime est plus riche en hydrate de carbone et il doit exister un équilibre constant dans le rapport des deux éléments; si cet équilibre est détruit par insuffisance de la vitamine ou par excès de glucides, ces derniers sont incomplètement oxydés et il se produit une accumulation de produits intermédiaires de leur métabolisme qui lèsent la substance nerveuse.

Car la vitamine B1 est surtout indispensable à la cellule nerveuse : elle intervient non seulement dans la nutrition grâce aux glucides qu'elle métabolise correctement, mais aussi dans la conduction chimique de l'influx.

Sa carence provoque l'apparition de lésions des gaines de myéline (Savy).

Enfin, la toxicité du produit est pratiquement nulle en clinique. Chez l'animal, la dose mortelle varie, suivant l'espèce de 125 à 135 milligrammes par kilogramme

de poids; à ce chiffre, la mort survient dans des phénomènes de convulsion, choc, apnée respiratoire.

HECHT et WEESE, injectant par voie intra-veineuse à la souris 50 milligrammes par kilogramme de poids, n'ont déterminé qu'un état d'excitation très passager.

La deuxième vitamine de ce groupe et qui nous intéresse particulièrement est la vitamine B2 ou lactoflavine ou riboflavine.

KUHN et KANER en ont fait les premiers la synthèse en 1934-1935.

Elle appartient à un groupe de colorants de teinte jaune, donnant avec l'eau des solutions fluorescentes vert-jaune. C'est un pigment hydrosoluble qui cristallise en aiguilles jaune-orangé, thermostable et résistant aux oxydants.

La riboflavine possède la propriété de s'estérifier, notamment en présence d'acide phosphorique, donnant l'ester riboflavine-phosphorique, combiné lui-même avec une protéine, forme sous laquelle la riboflavine se trouve le plus souvent dans la nature. Or, THÉORELL a montré, en 1934, que ce groupement riboflavine-acide phosphorique-protéine correspondait au ferment jaune décrit par WALBURG et CHRISTIAN, en 1932 et qui est la véritable vitamine B2, la riboflavine étant actuellement considérée comme la provitamine B2. Il existe d'ailleurs d'autres combinaisons de flavines et de protéines ayant une action fermentaire (PENAULT, BOUVIER, BOULANGER).

On trouve la lactoflavine en grande abondance dans la levure de bière, la levure de boulangerie.

On la trouve aussi chez les insectes, les poissons, les oiseaux, les mammifères.

L'absence de vitamine détermine un arrêt de croissance du rat. Il a été possible à partir de ces faits d'établir une unité physiologique dite de SHERMANN-BOUS-

QUIN. Cette unité correspond à peu près à deux ou trois grammes de lactoflavine cristallisée.

MM. LECOQ, CHAUCHARD, Mme MAZONE, contrôlant par la méthode chronaximétrique les troubles de l'excitabilité neuro-musculaires dus à l'avitaminose B globale, ont montré qu'ils cédaient entièrement, chez le pigeon et le jeune rat, à l'action par voie buccale du mélange aneurine-riboflavine-nicotamide-adénine-acide pantothénique.

Pas plus que l'aneurine, la lactoflavine n'est toxique. Cette absence de toxicité a été montrée par SATO, KUHN, BOULANGER. DEMOLE l'a vérifiée chez de nombreux petits animaux. Chez le rat, il a employé des doses correspondant à cinq mille fois la dose physiologiquement active sans signes d'intolérance (PENAULT, BOUVIER, BOULANGER).

A titre exceptionnel, on peut observer au cours du traitement des éruptions du type urticarien, sans gravité, surtout après les premières injections.

Plus rarement encore, certains malades ont présenté des réactions de choc au moment de la reprise du traitement. Il semble s'agir surtout d'un phénomène de sensibilité individuelle.

TROUBLES PROVOQUES PAR L'ABSENCE DES VITAMINES B1 ET B2

L'absence complète de vitamine B1 est la cause du béri-béri tropical qui se traduit :

— soit sous une forme sèche, et c'est alors le tableau d'une affection nerveuse chronique;

— soit sous une forme humide avec des œdèmes périphériques et profonds très développés avec distension cardiaque.

Le manque de vitamine B2 se traduit par l'ariboflavinose qui est très rare, et ROYER, dans sa thèse, n'en rapporte que quatre observations.

Pour L. JUSTIN-BESANÇON, elle se manifeste par des signes cutanéo-muqueux et oculaires.

L'affection débute par des signes oculaires :

— injection péricornéenne avec prolifération marquée du plexus limbique, avec conjonctivite phlycténulaire allant quelquefois jusqu'à la kératite et l'ulcération de la cornée;

— photophobie, baisse de la vision et troubles de l'accommodation.

Les troubles cutanéo-muqueux se traduisent par :

— des lésions des lèvres avec rougeur, desquamation, puis ulcération sans inflammation ni saignement;

— fissures et rhagades des commissures labiales;

— fine desquamation des plis naso-labiaux et naso-géniens, des paupières et des oreilles;

— glossite sous un aspect violacé, bleu, avec plaques dépapillées.

RÉSULTATS OBTENUS EN UTILISANT LES VITAMINES B1 ET B2

Dans la séance du 29 septembre 1944 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Messieurs PERRAULT, BOUVIER et SORS ont présenté une communication sous le titre : « Asthénie musculaire douloureuse d'effort, manifestation persistante et quasi-isolée, dans un cas d'oxycarbonisme chronique professionnel. Action de la lactoflaxine ».

Il s'agissait d'un homme de quarante-huit ans, chauffeur d'autobus à gazogène qui était venu consulter pour une céphalée légère, une sensation persistante de fatigue qui, à l'analyse, se révéla comme une véritable asthénie musculaire. Cette asthénie était accentuée par l'effort si bien que les auteurs l'ont définie sous le nom d'asthénie musculaire douloureuse d'effort.

L'examen ne montra aucune lésion neurologique, mais le dosage du CO dans le sang montra qu'il s'agissait d'une intoxication oxycarbonée chronique.

Pensant à une perturbation de l'utilisation glucidique par le muscle, les auteurs prescrivirent de la lactoflavine à la dose de dix-huit milligrammes par jour, per os, pendant huit jours.

« Dès le deuxième jour survint une amélioration surprenante. Au bout de quelques jours, la guérison était complète ».

Deux ans plus tard, en 1946, BOULANGER présente

sa thèse de Paris sur : « Une nouvelle indication de la vitamine B2 ».

Il préconise l'emploi de cette vitamine dans le syndrome myalgique, la crampe musculaire.

Après avoir indiqué les autres traitements utilisés dans ce but, il cite trente observations avec action nette de la vitamine B2.

La même année, 1946, MM. PERRAULT, BOUVIER, BOULANGER, publient un article très documenté sur l'action de la vitamine B2 comme traitement électif des crampes musculaires. Ils constatent d'abord que la plupart des traitements classiques sont peu efficaces et seule l'aspirine semblait donner satisfaction dans certains cas, mais elle était capable aussi de provoquer des crampes au niveau des mollets. Mais la vitaminothérapie de la fatigue musculaire n'est pas nouvelle puisqu'on a proposé d'utiliser la vitamine C ou l'acide ascorbique.

« Cependant, hormis des cas très particuliers, nous n'avons pu souscrire après de nombreux essais à une action directe et durable de l'acide ascorbique, même aux doses énormes de 2 grammes par jour sur le syndrome crampe musculaire, alors que la lactoflavine agit dans le même cas ou dans un cas semblable, de façon indiscutable et immédiate » (PERRAULT).

Ces auteurs ont soigné depuis la publication de leur observation princeps, un grand nombre de malades relevant d'étiologies très variées et présentant des crampes musculaires. Chaque fois ils ont obtenu des résultats rapides et nets.

De leur côté, THIERS, RACONCHOT, CHANAGNON indiquent que les crampes musculaires des variqueux cèdent à peu près régulièrement à l'administration de la riboflavine.

Dans la *Semaine des Hôpitaux* de mai 1947, sur une question du Docteur C.-S. de CHARENTE : « Y a-t-il

un traitement pour les crampes musculaires si fréquentes des vieillards et qui les réveillent souvent la nuit », la réponse suivante est donnée : « Les crampes musculaires des vieillards sont dues à des causes variables, surtout circulatoires et vaso-motrices. Dans de tels cas, ayant par ailleurs résisté à toutes les thérapeutiques antérieures, y compris même les autres vitamines du groupe B1, nous avons eu des résultats remarquables (comme sur les crampes musculaires en général) avec la vitamine B2 (ou lactoflavine ou riboflavine). Nous l'avons expressément signalé dans un article récent où, après un usage remontant déjà à plus de deux ans et concernant de nombreux sujets, nous avons proposé ce traitement électif des crampes musculaires » (PERRAULT).

Nous avons eu l'occasion d'employer la thérapeutique préconisée par M. PERRAULT dans trois cas différents.

D'abord chez une primipare de quarante-et-un ans qui présentait des crampes nocturnes. Une administration de lactoflavine à 15 milligrammes par jour les fait disparaître au bout de vingt-quatre heures. Le traitement est néanmoins continué pendant une semaine, mais onze jours après sa cessation, les crampes se manifestent à nouveau.

On reprend le traitement à 18 milligrammes par jour et disparition des crampes à titre définitif, après diminution progressive des doses à 15, 12, puis à 6 milligrammes.

Notre deuxième malade, âgée de soixante-dix ans, présentait presque chaque nuit une crampe douloureuse au niveau du mollet gauche. Cliniquement aucun trouble circulatoire, oscillations normales aux deux membres.

Nous lui prescrivons 18 milligrammes de lactoflavine par jour, en trois prises de 6 milligrammes et pendant dix jours. La malade n'est revue que deux mois

après et elle nous signale la disparition complète des crampes après six jours de traitement sur les dix jours prescrits.

Enfin, notre troisième malade, ayant fourni un gros effort musculaire pendant une partie de foot-ball, ressent d'abord une fatigue musculaire après le match et le lendemain des crampes fréquentes aux deux membres inférieurs. Après avoir absorbé 15 milligrammes de lactoflavine, voit disparaître ces crampes au bout de vingt-quatre heures. Il continue le traitement pendant trois jours consécutifs et cesse ensuite, sans rechute.

Nous n'avons pas d'expérience personnelle concernant les résultats obtenus avec la vitamine B2, mais R. CATTAN, P. FRUMUSAN et Cl. ATTAL, se basant sur les méthodes utilisées en Amérique et en Suisse, ont essayé des doses massives de cette vitamine dans le traitement des névralgies et des myalgies (*Le Médecin Français*, 10 mai 1947, p. 127). Ils ont pu recueillir de nombreuses observations qui les concernent, et nous citons textuellement :

« 1°) Des lumbagos. Une quarantaine de cas ont été traités. Chez tous les malades, nous avons appliqué la même thérapeutique : 200 milligrammes d'aneurine par jour, parfois même 250 milligrammes, pendant trois jours de suite. C'est dans ces cas de lumbagos « tours de reins » que nous avons pu enregistrer les succès les plus remarquables. Dès le premier jour, la douleur s'atténue, et à la fin du troisième jour de traitement, elle disparaît complètement, nous avons observé un succès complet dans 70 % des cas.

« 2°) Des sciatiques. Les résultats ont été ici moins constants. Mais nous avons pu observer des succès aussi complets, les malades cessant de souffrir rapidement et définitivement.

« 3°) Des zonas et des algies post-zostériennes. Là aussi les résultats ont été moins spectaculaires que dans

la première série d'observations. Dans un cas de névralgie intercostale post-zostérienne, nous avons obtenu un remarquable succès en donnant 200 milligrammes d'aneurine, non pas pendant trois jours, comme dans les autres observations, mais pendant quinze jours.

« 4°) Un seul cas de « tic douloureux de la face » a été traité par la vitamine B1 : une guérison rapide a été observée.

« L'examen de nos observations ainsi que des cas que nous avons trouvés publiés dans la littérature, nous a montré la fréquence des bons résultats. Nous avons pour notre part, utilisé les voies les plus variées : per os, injection sous-cutanée et même (une seule fois) injection intra-veineuse ».

La plupart des auteurs ayant cherché à approfondir le problème, et notamment M. PERRAULT, sont unanimes pour admettre qu'il ne s'agit pas d'une simple carence en vitamine B1 ou B2, mais d'une action pharmacodynamique qui reste encore à préciser.

POSOLOGIE ET PRÉSENTATION

En ce qui concerne la vitamine B1, elle est préconisée à la dose quotidienne de 200 milligrammes par jour pendant cinq à huit jours, mais on peut prolonger la durée de l'administration si cela est nécessaire. Il n'y a pas d'accumulation et cette vitaminothérapie n'est pas toxique.

Le moyen le plus commode est sa prise per os, mais on peut également utiliser les voies sous-cutanée, intra-musculaire et même intra-veineuse. On en trouve dans le commerce sous forme de comprimés dosés à trois, cinq et cinquante milligrammes et des ampoules dosées à dix, vingt-cinq et cent milligrammes.

Pour la lactoflavine ou riboflavine, la posologie indiquée par les différents auteurs est de dix-huit milligrammes par jour en trois prises de six milligrammes.

En général, cinq à six jours de traitement suffisent pour obtenir le résultat recherché mais on peut également prolonger la durée de l'administration.

La voie orale est la plus fréquemment utilisée, mais dans certains cas, on peut procéder à des injections intra-musculaires.

On trouve la lactoflavine dans le commerce sous forme de comprimés dosés à deux et trois milligrammes et des ampoules à un centigramme.

OBSERVATIONS

OBSERVATION PERSONNELLE N° 1

Madame T... Hertha, âgée de quarante-et-un ans, primipare et primigeste. La grossesse évolue normalement jusqu'au troisième mois. Se plaint à partir de ce moment de légères crampes nocturnes au niveau des membres inférieurs et surtout aux mollets. On prescrit de l'aspirine, 1 gramme par jour et les crampes disparaissent.

Au sixième mois de la grossesse, réapparition des crampes, deux à trois fois par semaine, mais plus violentes que la première fois. Une nouvelle administration d'aspirine n'améliore pas la patiente. Les crampes deviennent quotidiennes. On prescrit un traitement à base de vitamine B2 à raison de cinq cachets par jour, titrés à 3 mg. Disparition des crampes au bout de vingt-quatre heures, le traitement est néanmoins continué pendant une semaine et l'on cesse après.

Reprise des crampes onze jours après la cessation du traitement et nouvelle administration de lactoflavine à la dose de 18 milligrammes par jour.

Disparition des crampes dès le premier jour. On diminue progressivement la dose à 15, 12, puis 6 milligrammes et on cesse La suite de la grossesse s'est effectuée normalement.

OBSERVATION PERSONNELLE N° 2

Madame M... Monique, âgée de soixante-dix ans, vient consulter pour insomnie et troubles digestifs, liés à une insuffisance

hépatique. Signale en outre qu'elle est réveillée presque chaque nuit par une crampe musculaire très douloureuse siégeant au niveau du mollet gauche.

L'examen clinique ne montre rien de particulier sauf un foie légèrement augmenté de volume et dont le bord inférieur est douloureux à la palpation.

Les oscillations prises au Pachon sont normales au niveau des membres inférieurs.

Au traitement habituel, nous ajoutons également de la lactoflavine à raison de 18 milligrammes par jour, per os, en trois prises de 6 milligrammes, pendant dix jours consécutifs.

La malade n'est revue que deux mois après et signale la disparition des crampes après six jours de traitement, sur les dix jours prescrits, et depuis, aucune rechute.

OBSERVATION PERSONNELLE N° 3

Monsieur D... Albert, vient consulter pour des crampes musculaires dont le début remonte à quatre jours à la suite d'un match de foot-ball. Au cours de ce match, il a fourni un effort plus grand et surtout plus prolongé que d'habitude. A ressenti d'abord une grande fatigue musculaire, mais dès le lendemain, crampes fréquentes aux membres inférieurs, aussi bien le jour que la nuit. Absorbe plusieurs comprimés d'aspirine par jour sans résultat.

Mis au traitement par la vitamine B2, voit ses crampes disparaître dès l'absorption d'une dose de quinze milligrammes en un jour, sans rechute.

OBSERVATION N° 4

(MM. Marcel Perrault, J.-B. Bouvier, Ch. Sors)

Asthénie musculaire douloureuse d'effort, manifestation persistante et quasi-isolée, dans un cas d'oxycarbonisme chronique professionnel. Action de la lactoflavine. (*Soc. Méd. des Hôp. Paris*, n° 25-40, 1944, p. 332).

Sad..., quarante-huit ans, chauffeur d'autobus à gazogène, vient consulter le 14 juin 1944 pour une céphalée légère, permanente et diffuse, surtout marquée vers la région occipitale et surtout pour une sensation persistante de fatigue qui, à l'analyse se révèle essentiellement comme une véritable asthénie musculaire avec douleurs sourdes, crampoïdes, siégeant aux lombes, aux cuisses et plus encore aux mollets.

Sur ce fond permanent de demi-impotence et de douleurs sourdes tranchent de véritables crises d'effort (quand le sujet se lève, quand il commence à marcher). A ce moment, l'asthénie est manifeste et les douleurs s'exaspèrent sous forme de crampes très pénibles. Par analogie avec l'Angor d'effort, nous avons, à défaut d'un terme plus synthétique, désigné ce symptôme sous le nom d'asthénie musculaire douloureuse d'effort.

L'examen neurologique clinique ne nous a révélé aucune perturbation objective.

Signalons que les caractères de l'asthénie musculaire surrénalienne (fatigabilité rapide) ne sont point retrouvés ici et que par ailleurs la pression des masses musculaires n'est pas douloureuse : elle soulagerait plutôt quelque peu aux dires du patient.

Le reste de l'examen somatique est pratiquement normal. Seule la tension artérielle est modifiée à 15-10. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Bien entendu cet homme a vu de nombreux médecins. Celui de l'Administration dont il relève à tendance à le considérer comme un « tire-au-flanc ». Les autres l'ont traité comme un psychasthénique, ou lui ont donné les thérapeutiques sthénique classiques : phosphore, strychnine, vitamine B1, vitamine PP, acide ascorbique, extrait surrénal, benzédrine. Toutes ont été parfaitement inefficaces, depuis six semaines que cet homme a cessé son travail.

L'allure même des phénomènes musculaires que nous avions déjà notés chez d'autres oxycarboniques, la notion de profession, devaient nous induire à rechercher une intoxication oxycarbonique chronique.

L'examen hématologique ne nous montra rien de particulier au point de vue cellulaire :

Globules rouges	4.220.000
Hémoglobine p. 100	80
Valeur globulaire	0,9
Globules blancs	8.400
dont :	
Polynucléaires neutrophiles	64
Polynucléaires basophiles	2
Lymphocytes	24
Monocytes	9
Myélocytes neutrophiles	1
	100

Par contre le dosage du CO du sang qu'a bien voulu pratiquer pour nous M. L. Truffert, que nous remercions de son amabilité, a montré que ce gaz y était présent à raison de 1 cc. pour 100 cc., alors que la méthode employée ne donne pas pour le sang normal des chiffres supérieurs à 0 cc. 40.

Un tel chiffre, six semaines après la soustraction à la nuisance oxycarbonée, affirmait la réalité de l'oxycarbonisme chronique.

Nous avons alors prescrit, en nous fondant sur l'hypothèse d'une perturbation de l'utilisation glucidique par le muscle, de la lactoflavine à la dose de 18 mg. par jour, per os, pendant huit jours.

Dès le deuxième jour, survint une amélioration surprenante. Au bout de quelques jours la guérison était complète.

Incidemment, la tension artérielle reprise à ce moment était de 11-6,5.

OBSERVATION N° 5

M. Perrault (in : thèse Boulanger, 1946, résumée)

Malade de ville, homme diabétique de cinquante-sept ans, présentant outre un diabète sans acidose ni signes de dénutrition

azotée, de l'obésité, des troubles oculaires avec baisse de la vision et héméralopsie, des douleurs diffuses dans les membres inférieurs avec sensation de crampes dans les mollets.

On décide l'administration de lactoflavine à raison de 15 mg. pendant cinq jours.

Aucune action sur les troubles oculaires, mais action remarquable sur les douleurs musculaires. Au bout de cinq jours, arrêt du traitement faute de médicaments et reprise des douleurs cinq jours après. Reprise du traitement à 12 milligrammes par jour et disparition des douleurs au bout du troisième jour du traitement. Après dix jours, on baisse la posologie à 6 mg. Malade perdu de vue.

OBSERVATION N° 6

M. J.-B. Bouvier (in : thèse Boulanger, 1946, résumée)

Femme âgée de soixante-dix ans, présentant des signes légers d'atteinte cardio-artérielle, se plaint de crampes musculaires nocturnes des mollets, très pénibles. Lactoflavine 18 milligrammes en trois prises, chaque jour pendant dix jours. Résultat heureux et rapide se maintenant après arrêt du travail depuis huit mois.

OBSERVATION N° 7

Docteur Laplace (in : thèse Boulanger, 1946, résumée)

Madame L..., trente-cinq ans, enceinte de cinq mois. A présenté une sciatique droite deux ans auparavant au cours d'une grossesse.

A, depuis le premier mois de sa grossesse, des crampes nocturnes seulement dans le mollet droit, très intenses, devenues quotidiennes, deux à trois par nuit.

Traitement par la lactoflavine, 18 mg. par jour. Disparition des crampes dès le premier jour. Le traitement est arrêté au bout de douze jours, mais cinq, six jours après les crampes reviennent moins fortes et moins fréquentes. Reprise du traitement et disparition des crampes. Nouvel arrêt après huit jours et réapparition

de quelques crampes très discrètes. Reprise du traitement et disparition des crampes, définitivement.

OBSERVATION N° 8

Docteur Laplace (in : thèse Boulanger, 1944, résumée)

Douleurs musculaires à type de crampes du mollet chez un sujet atteint d'un cancer du foie. Ces crampes musculaires avaient résisté à toutes les thérapeutiques usuelles. Guérison en quarante-huit heures par la lactoflavine (18 milligrammes chaque jour en trois prises).

OBSERVATION N° 9

Monsieur Boulanger (thèse, Paris, 1946)

Chez dix malades hospitalisés soit à l'Hospice d'Ivry, soit à l'hôpital Lariboisière, soit suivis en ville et présentant de la courbature musculaire, des crampes musculaires généralement localisées aux membres inférieurs et aux lombes, de toute origine (grippe saisonnière, intoxication alimentaire, au dacorène, à l'aspirine).

Amélioration immédiate par l'administration de 18 milligrammes de lactoflavine par jour.

OBSERVATION N° 10

MM. Thiers, Racouchot, Charragnon

Traitement des crampes musculaires des variqueux par la riboflavine. (*Soc. Derm. Syph. Lyon*, 9 décembre 1946; in : *Lyon Méd.*, n° 10, 1947, p. 175).

Les douleurs nocturnes du variqueux ne sont pas liées à des cellulites péri-veineuses ou diffuses et relèvent des crampes du mollet ou du pied; cèdent à peu près régulièrement à l'administration de riboflavine à la dose de trois comprimés de trois milligrammes ingérés au repas du soir et, en se couchant dans le cas de crampes nocturnes.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. — Le traitement des myalgies et surtout des crampes musculaires par les vitamines B1 et B2 semble être très efficace.

Les améliorations se produisent en général dès le deuxième ou le troisième jour du traitement.

II. — La posologie utilisée varie de 200 à 250 milligrammes par jour, pour la vitamine B1 et de 15 à 18 milligrammes par jour pour la vitamine B2.

III. — Ces doses peuvent être utilisées pendant plusieurs jours consécutifs sans inconvénient, car cette vitaminothérapie n'est pas toxique.

IV. — La voie buccale est celle que l'on utilise le plus souvent.

Dans certains cas plus graves, on peut faire des injections sous-cutanées, intra-musculaires et même intra-veineuses.

V. — Les besoins normaux de l'homme en vitamines B1 et B2 étant minimes par rapport aux doses thérapeutiques, il ne semble pas qu'il s'agisse d'une carence vitaminique, mais bien plutôt d'une action pharmacodynamique qui reste à préciser.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de thèse :
BENARD

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

Borsook. — The relief of symptoms of major trigeminal neuralgia following the use of vitamin B1 and concentrated liver extract. (*J. A. M. A.*, 1940, p. 1421).

Bernhard. — A propos des crampes. (*Conc. Méd.*, 1947, p. 1904).

Bordier (M.). — A propos des crampes. (*Conc. Méd.*, 1947, p. 1904 à 1905).

Boulanger. — A propos d'une nouvelle indication de la vitamine B2. (*Thèse*, Paris, 1946).

Cuzacq. — (*Thèse de Bordeaux*, 1939).

Cachéra (A.). — Petits moyens simples et peu connus. (*Conc. Méd.*, 1947, p. 594).

Cattan (R.), Frumusan (P.), Attal (Cl.). — Les doses massives de vitamine B1 dans le traitement des névralgies et des myalgies. (*Le Méd. Fr.*, 1947, p. 127).

Congrès Français de Médecine. — Les avitaminoses de l'adulte. (Marseille, 1938.)

Gaillard (P.). — Traitement des algies du zona et des algies névritiques. (*Conc. Méd.*, 1947, p. 1889).

Gordon. — Hesper Zoster and a method of using vitamin B1. (*Med. Lec.*, 1940, p. 273).

H. F. — A propos d'une nouvelle thérapeutique par la vitamine B2. (*Journ. de Prat.*, 1947, p. 330).

Javillier. — La grandeur des besoins vitaminiques chez l'homme. (*Paris. Méd.*, 30 avril 1941).

KOSTER (S.). — (*Nederl. Jijdschr. V. geneesk.*, 1940, p. 992).

LAMOTTE (M.). — Vitaminothérapie. (*Encycl. M. C.*, p. 25, 180).

LEITNER. — (*Lancet*, 1943, p. 245).

PERRAULT (M.), BOUVIER (J.), BOULANGER (A.). — La vitamine B2, traitement électif des crampes musculaires. (*Paris Méd.*, 1946, p. 549).

PERRAULT (M.), BOUVIER (J.-B.), SORS (Ch.). — (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1944, p. 332).

RANDOIN (L.) et SIMONNET (H.). — Les vitamines. (Ed. Colin, 1938).

ROUQUER (L.). — Traitement de la migraine par la vitamine B2. (*Presse Méd.*, 1947, n° 12).

— Traitement des crampes musculaires par la vitamine B2. (*Presse Méd.*, 1947, n° 38).

SAVY (P.). — Thérapeutique clinique. (T. II, 1942.)

Semaine des Hôpitaux, n° 19-21, mai 1946, p. 1300.

THIERS-RACONCHOT-CHARRAGNON. — Traitement des crampes musculaires du variqueux par la riboflavine. (*Soc. Derm. Syph. Lyon*, 9 décembre 1946; in : *Lyon Méd.*, 1947, p. 175).

R. FOULON, Imprimeur, 29, Rue Deparcieux, PARIS (14e).